Aus dem Hygiene-Institut der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. med. R. Siegert

Epidemiologische Untersuchungen zur Schutzimpfung gegen Influenza

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Hans Thiele
aus Bramsche

Marburg 1972

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Hygiene-Institut der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. med. R. Siegert

Epidemiologische Untersuchungen zur Schutzimpfung gegen Influenza

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Hans Thiele

aus Bramsche

Marburg 1971

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Universität Marburg am 29. Februar 1972

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen

Referent: Prof.Dr.med.W.Hennessen

Correferent: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. H.-J. Hering

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	5
2. 1.	Influenza als Seuche	6
2.	Influenza als Faktor für die Morbidität	10
3.	Influenza als Faktor für die Mortablität	12
4.	Influenza als ökonomischer Faktor	18
3. 1.	Therapie	19
2.	Prophylaxe	19
4.	Eigene Untersuchungen	29
1.	Ermittlungen des Krankenstandes bei Ungeimpften und Geimpften	29
2.	Methodik der Auswertung	31
	a. Auswertung nach Betriebsgröße b. Auswertung nach Durchimpfungsgrad c. Auswertung nach Befall	
3.	Ergebnisse	40
5. 1.	Besprechung der Ergebnisse	42
2.	Schlußfolgerungen	44
6.	Zusammenfassung	46
7.	Literaturverzeichnis	49

1. Einleitung

Die Influenza spielt auf Grund ihres Krankheitsbildes, vor allem aber wegen ihres epidemischen Auftretens, eine bedeutende Rolle als Seuche in allen Ländern der Welt.

In der vorliegenden Studie wird der Versuch unternommen, die Bedeutung für den Einzelnen und die Bevölkerung darzustellen.

Für die Grippeepidemie 1969/70 wird sodann anhand Unterlagen aus einer Fragebogenumfrage geprüft, welche Aussagen sich über den Schutz durch Grippeimpfungen machen lassen und welchen Gesetzmäßigkeiten Befall und Schutz unterliegen.

2. 1. Influenza als Seuche

Von den großen klassischen Seuchen wie Pest, Cholera, Pocken, Typhus u.s.w. tritt heute keine mehr in solchem Ausmaß auf, daß sie nicht eingedämmt und auf einzelne Gebiete, ja sogar einzelne Fälle beschränkt werden könnte. In Mitteleuropa gab es nach dem 2. Weltkrieg keine Epidemie einer klassischen Seuche mehr.(20)

Als einzige große Ausnahme ist jedoch die Grippe anzusehen, die - wie sich seit Entdeckung des Influenzavirus durch SMITH, ANDREWES und LAIDLAW im Jahre 1933 verfolgen läßt - nicht zurückgegangen ist, sondern in kurzen Abständen immer wieder um sich greift und seuchenartigen Charakter zeigt.

Ausgelöst werden diese Epidemien bzw. Pandemien durch das Influenzavirus A, das im Gegensatz zum Typ B und C immer epidemisch bzw. pandemisch verläuft, während der Typ B, der zwar auch über die ganze Welt laufen kann, aber weniger Menschen befällt, nur selten auslösender Faktor der Grippeepidemien ist. Die In-

fluenza C löst dagegen nur in einzelnen Fällen lokale Epidemien aus. (6)

Wichtig ist demnach die Beobachtung, Verfolgung und die Bekämpfung der Epidemien, die durch das Influenzavirus A hervorgerufen werden, und in den letzten Jahrzehnten fast jährlich in den Monaten Oktober bis April bzw. Januar bis April auftraten. (s. Tab.1 u.2)

Im weiteren Verlauf ist deshalb mit den Bezeichnungen Grippe und Influenza immer die Influenza A gemeint.

Die Frage, ob die Influenza epidemischer oder pandemischer Natur ist, muß wohl dahingehend beantwortet werden, daß sie sowohl epidemisch mit zeitlicher Begrenzung - Oktober bis April - (75) als auch pandemisch in Bezug auf ihre weltweite Ausbreitung (109) auftritt.

Die Häufigkeit des Auftretens von Influenzaepidemien gaben H.WILLERS, W.HÖPKEN und K.W.KNOCKE (107) für Niedersachsen an. Sie beobachteten Influenza-A-Epidemien und -Ausbrüche in den Jahren:

Tabelle 1

1957 Oktober
1958 Februar/März
1959 März/April
1960 Januar/Februar
1963 Februar - April
1965 Februar/März
1968 Januar - März

H.MOEBEST (68) gab für den Bereich der Bundeswehr, das heißt für die ganze Bundesrepublik, die Jahre:

Tabelle 2

1957 - 1960
1962
1963
1965
1968

an, und zwar für alle Jahre die Hauptmonate Januar bis April, mit Ausnahme Oktober 1957.

Dieses häufige Auftreten von Influenzaepidemien ist verbunden mit einem mehrfachen Antigenitätswechsel des seit 1933 bekannten Influenza-A-Virus. Zwei große Subtypen traten bisher auf, die einen vollständigen Antigenitätswechsel bewirkten.

Der Typ A wechselte 1947 zum Subtyp A_1, der 1957 von dem Subtyp A_2-Asia verdrängt wurde. Dessen initiale Welle begann im März 1957 in China und erreichte von Asien ausgehend - Asia-Typ - bis zum November alle Kontinente und fast jedes Land. Seitdem waren es neue Influenza-A_2-Varianten, die zunächst nur kleinere Antigenitätsunterschiede zeigten, die seit 1967/68 aber deutlich verschieden sind. Es ist die Variante A_2/68-Hongkong. (107)

Die Veränderungen des Virus können ein sehr viel größeres Ausmaß der Epidemie bewirken, da in der betroffenen Bevölkerung kein Immunitätsschutz gegen neue Varianten vorhanden ist. Da außerdem die Immunität nur wenige Jahre andauert, kann dieses Virus den gleichen Menschen

in relativ kurzen Abständen wiederholt befallen. Es ist daher immer wieder, besonders im Winter, mit neuen Epidemien und Ausbrüchen zu rechnen. (107)

2. 2. Influenza als Faktor für die Morbidität

Das Ausmaß der Gefahr von Influenzaepidemien ergibt sich aus der Betrachtung des Krankenstandes und der Mortalitätsraten (s.2.3) in Grippezeiten, des Krankheitsbildes und des Personenkreises, der hauptsächlich befallen ist.

Der Anteil der Influenza am gesamten Krankenstand zeigt sich in der Erhöhung der Krankheitszahlen in Epidemiezeiten. W.HÖPKEN (55,56) stellte dazu in den Jahren 1968 und 1969/70 fest, daß der Krankenstand in Niedersachsen in den Monaten Januar bis April um 30 bis 100% im Vergleich zu epidemiefreien Jahren erhöht war. In der BRD und West-Berlin lag er am 1.Januar 1970 um etwa 25% (Hamburg) und 120% (Baden-Württemberg)

über dem Normalstand, nachdem er am 1.Dezember 1969 noch normal war, d.h. im Vergleich zu grippefreien Jahren.

H.MOEBEST (67) wies auf die Erhöhung des Anteils der Erkältungskrankheiten am Gesamtkrankenstand der Bundeswehr von 2 - 25% auf 33 - 50% bei Grippeepidemien hin.

Die durchschnittliche Dauer des akuten Krankheitsbildes liegt zwischen 3 und 6 Tagen. (68,56)

"In den meisten Fällen verläuft die Influenza als schwere Erkrankung der mittleren und tiefen Atemwege und ist klinisch charakterisiert durch hohes Fieber, Leukopenie, Kollapsneigung, erhebliche Abgeschlagenheit und bronchopulmonale Symptome. Bei der Influenza-A_2 kann zusätzlich in seltenen Fällen eine fulminante haemorrhagische Pneumonie hinzukommen." (81)

Diese Symptome lassen zwei Bevölkerungsgruppen als für die Erkrankung prädestiniert erscheinen:

1. Personen, die Herz-, Kreislauf- und Nierenerkrankungen aufweisen, und
2. Personen, die älter als 65 Jahre sind,

da die meist schon geschwächten Körper nur in ge-

ringem Maße Antikörper zu bilden vermögen. Das Erscheinungsbild der Grippe wirkt sich zusätzlich negativ auf das übrige Krankheitsgeschehen aus. Statistisch lassen sich deshalb auch bei beiden Gruppen in Grippezeiten ganz besonders hohe Morbiditäts- und Mortalitätsraten feststellen. (15,20,56)

Hinzu kommen Personen in sog. Schlüsselstellungen, die einer besonderen Ansteckungsgefahr ausgesetzt sind, wie z.B. Ärzte, Krankenpflegepersonal und das Personal von Versorgungs- und Verkehrsbetrieben, ebenso Polizei und Feuerwehr. (2,15)

2. 3. Influenza als Faktor für die Mortalität

Die Influenzavirus - bedingte Mortalität ist anhand der Übersterblichkeit in Epidemiezeiten zu verfolgen. Die Übersterblichkeit ergibt sich aus dem Vergleich der Sterbeziffern mehrerer Jahre mit Influenzaepidemie. Die Kurve der Influenza- und Pneumonietodesfälle in den USA zeigt

in Jahren mit und ohne Influenzaepidemien einen gleichmäßig wellenförmigen Verlauf. In Epidemiejahren steigt die Kurve jeweils stark an. Der Unterschied zwischen der normal verlaufenden Kurve und den Gipfeln in Epidemiezeiten ist auf die Influenza zurückzuführen. (46) s. Abb.1

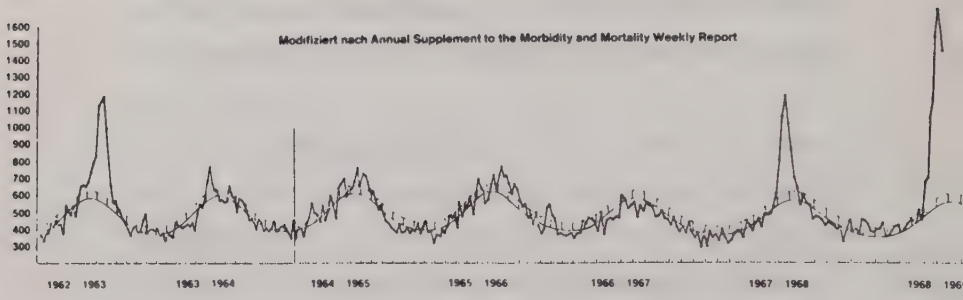

Abb. 11 Pneumonie-Influenza – Todesfalle in 122 Stadten der USA von 1962 – Febr. 1969.

Abb. 1

Die Darstellung widerlegt die Ansicht von W.ANDERS (2), der sagte, daß ein Minus an Sterblichkeit in einem Jahr in einem anderen wieder aufgeholt werden müsse. Das heißt: Jährlich sterben in der BRD 600 000 bis 700 000 Menschen. Wenn sich diese Anzahl in einem Jahr mit Grippeepidemie erhöht, muß sie in einem anderen Jahr um die gleiche Rate reduziert werden bzw. umgekehrt. Die Darstellung zeigt aber einen gleichmäßigen Verlauf vor und nach Influenzaepidemien und nur in Epidemiezeiten eine hohe Übersterblichkeit.

Übersterblichkeit = Sterblichkeit in Epidemiezeiten minus normale Sterblichkeit

W.HÖPKEN (56) untersuchte die Übersterblichkeit in Niedersachsen während der Influenzaepidemie 1969/70:

"Der Mittelwert der Anzahl der Todesfälle im Dezember der Jahre 1965 - 1968 betrug 7 440. Im Dezember 1969 starben jedoch 9 040 Personen, also 1 600 mehr als in Vergleichsmonaten.

Der Mittelwert der Sterbezahlen im Ja-

nuar der Jahre 1965 - 1967 und 1969 betrug 7 170. (Der Januar 1968 kann nicht einbezogen werden, weil er mit einer Influenza-A-Epidemie belastet war.) Im Januar 1970 wurde als vorläufige Zahl 11 250 Todesfälle festgestellt. Das ist eine Übersterblichkeit von 4 080. In den Monaten Dezember 1969 und Januar 1970 sind also in Niedersachsen insgesamt 5 680 Menschen mehr gestorben, als in den vergleichbaren Monaten der Vorjahre. Damit ist die Übersterblichkeit während dieser Epidemie um 33% größer gewesen als die der Influenza-A_2-Epidemie im Januar und Februar 1968." In diesen Monaten stellte H.WILLERS (107) im gleichen Untersuchungsraum eine Übersterblichkeit von 4 266 fest.

Auf die BRD und West-Berlin übertragen würde das bedeuten, daß an den Folgen der Influenzaepidemie in den Monaten Dezember 1969 und Januar 1970 wahrscheinlich mehr als 50 000 Menschen gestorben sind. (56)

Ein Vergleich der Statistiken an Influenzatodesfällen der BRD und der USA zeigt, daß die Höhepunkte in beiden Ländern auf die gleichen Jahre verteilt sind, in denen eine Grippeepidemie ausbrach, während in den Zwischenzeiten nur sehr wenig Fälle registriert wurden. (46) s. Abb.2

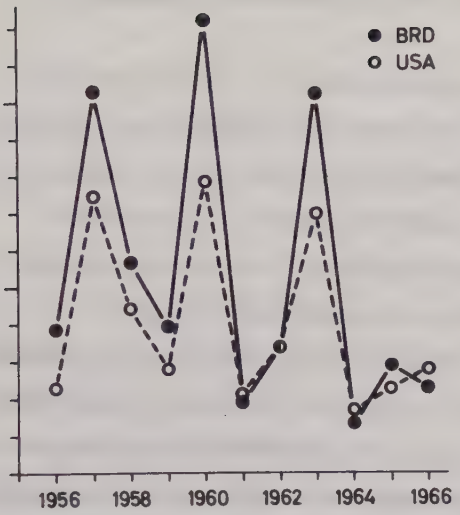

Abb. 2:

Jährliche Verteilung der Todesfälle an Influenza in der BRD und den USA

(Todesfälle an Grippe in der BRD nach Todesursachenstatistik in Statistischen Jahrbüchern [Nr.521 u.522 d. Deutschen Verzeichn.d.Krankheiten. Verletzungen u. Todesursachen].
Todesfälle an Influenza in den USA nach Annual suppl.Morbid.and Mortal Summ. 1966, vol.15, No. 53, S.6, 1967 [Nr.480-483 Int.Class.of Diseases 1955])

2. 4. Influenza als ökonomischer Faktor

Neben der Morbidität und der Mortalität zeigt die Influenza als Drittes noch sozialmedizinische Auswirkungen, die sich in allen Arbeitsbereichen bemerkbar machen, besonders in großen Industriebetrieben, in denen eine Durchseuchung besonders gut erkennbar ist.

Dies macht die Darstellung von H.WILLERS (107) deutlich, der auf die finanzielle Bedeutung hinwies. Allein bei den 750 000 Mitgliedern der AOK Niedersachsen lag im 1. Quartal 1968 die Zahl der Arbeitsunfähigkeitstage um fast 700 000 höher als im Vorjahr. Finanziell ergab sich aus Krankengeld und Behandlungskosten eine Mehrbelastung von insgesamt 20 Mill. DM nur durch die Influenzaepidemie im Winter 1968. Umgerechnet auf das ganze Bundesgebiet ließ sich daraus für die Krankenbehandlung und Krankengeld- bzw. Gehaltsfortzahlung eine Summe von über 300 Mill. DM schätzen.

3. 1. Therapie

Betrachten wir die bisherigen Ausführungen, so wird deutlich, daß ein wirksamer Schutz gegen Grippe dringend erforderlich ist.

H.J.WOLF (112) berichtete über die bisherigen therapeutischen Möglichkeiten:

"Ein Chemotherapeutikum gegen das Grippevirus gibt es nicht. Wir sind nach wie vor auf eine symptomatische Behandlung mit Antipyretica bzw. Analgetika angewiesen. Wichtig ist die Bekämpfung der Begleitbakterien und der entzündlichen Komplikationen mit Antibiotika und Sulfonamiden."

Solange die Therapie sich nur gegen die Symptome der Influenza richten kann, müssen für die Verhütung von Grippeepidemien möglichst wirksame prophylaktische Maßnahmen getroffen werden.

3. 2. Prophylaxe

Nach H.G.SCHWARZ (91) vermitteln der natürliche Grippeschutz auf Grund der Durchseuchungsimmunität und der Grippeschutz durch Umwelteinflüsse

flüsse (Arbeitsbedingungen) nur einen geringen Schutz. Ebenso steckt der Grippeschutz auf dem Gebiet der Chemoprophylaxe und der Impfung mit abgeschwächten, lebenden Viren noch zu sehr in der Entwicklung und zeigt zu große Nebenwirkungen und Komplikationen.

Die bisher häufigste Prophylaxe wird mit der Impfung mit inaktivierten z.Zt. vorkommenden Influenzaviren durchgeführt. Diese Impfung wird heute auch allgemein von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlen und findet in der ganzen Welt die häufigste Anwendung. Im folgenden werden deshalb nur die Impfversuche mit inaktivierten Viren berücksichtigt.

Die ersten Impfversuche größeren Ausmaßes wurden bereits während des 2. Weltkrieges in den USA und Großbritannien gemacht. Nachdem einige kleinere Untersuchungen in den Jahren 1937 - 1940 unbefriedigende Ergebnisse gezeigt hatten, erzielte vor allem die Commission on Influenza der US-Army bei Versuchen an mehreren tausend Soldaten (6000) 1944 gute Erfolge.

Starke Rückschläge erfuhren die Impfversuche in den Jahren 1947/48, die durch das Auftreten des Subtyps A_1 zu erklären sind. Die Impf-

stoffe, die nur A-Stämme enthielten, verursachten zwar Antikörperbildung, waren aber auf Grund der Antigenunterschiede gegen das A_1-Virus machtlos.

Nachdem die A_1-Stämme in den Impfstoff aufgenommen waren, wurden wieder positive Ergebnisse erzielt.

Auf Grund der verhängnisvollen Folgen von Influenzaepidemien und der schlechten Impfergebnisse der Jahre 1947/48, die auf ein zu spätes Erkennen des Antigenitätswechsels zurückzuführen waren, richtete die WHO 1953 ein weltweites Überwachungssystem ein. Mit dessen Hilfe können Abwandlungen in der Antigenstruktur so rechtzeitig erkannt werden, daß sie in den Impfstoff übernommen werden können. Dieses Warnsystem bewährte sich bei der Pandemie des Jahres 1957 sehr gut. (15)

Darauf ist auch die Tatsache zurückzuführen, daß 1957/58 die Berichte über Influenzaschutzimpfungen sehr viel positiver sind als 1947/48.

Die folgende Tabelle, in der die zugänglichen Veröffentlichungen über Impfversuche an Menschen seit der Entdeckung des Influenza-A-Virus aufgeführt sind, zeigt, daß die positiven Berichte überwiegen. (s. Tab.3)

Sie weist den oben bereits angeführten Rückschlag in den Jahren 1947/48 auf. Sie zeigt aber auch, daß in neuerer Zeit in den Jahren, die ebenfalls eine vollkommene (1957) bzw. eine fast vollkommene (1968) Antigenitätsveränderung aufwiesen, nur in ganz geringem Maße negative Ergebnisse erzielt wurden. Diese Erfolge sind auf das frühzeitige Erkennen der Veränderungen des Virus und die rechtzeitige Anpassung des Impfstoffes zurückzuführen.

Tab.3

Beurteilungen der Wirksamkeit der Influenza-Schutzimpfungen (A-Virus) in historischer Reihenfolge (1937 - 1970) (Nr. s. Lit.Verz.)

Zeichenerklärung:
Die Zahlen stehen für die Angaben der Autoren unter gleicher Nummer im Literaturverzeichnis.

Jahr	negativ	zweifelhaft	positiv
1937	3	---	---
1938	96	---	---
1939	100	---	---
1940	101,107	---	---
1941	---	11	9,59
1942	---	---	92,99
1943	---	---	86
1944	---	---	10,54
1945	17	---	42,26,55,63, 80,87
1946	---	---	---
1947	25,27,94	---	56
1948	62,79,90,93	---	---
1949	---	---	---
1950	1	---	28
1951	---	---	29,88
1952	---	---	5,66

Jahr	negativ	zweifelhaft	positiv
1953	---	102	21,30,41,50
1954	---	---	31,64,67,108
1955	---	---	---
1956	---	103	12,41,104
1957	---	---	4,13
1958	95	---	---
1959	---	---	44
1960	---	---	45
1961	---	---	60,68,89
1962	---	---	24
1963	---	---	111
1964	---	105	14,38
1965	---	---	32,46,61,72
1966	---	---	15,34,35,47, 78,82
1967	---	---	---
1968	75	---	106
1969	---	23,76,77	2,8,16,23,33, 48,70,74,83, 91,110
1970	---	---	49,71,98

Die Wirksamkeit der Impfstoffe mit inaktivierten Viren zeigt die Arbeit von K.H.FISCHER (22). Die Impfung erfolgte mit einem Grippe-Virus-Adsorbat-Impfstoff. FISCHER erzielte im grippe-

armen Jahr 1966 eine 30% geringere Krankheitsanfälligkeit der Geimpften gegenüber den Ungeimpften.

Ein Doppelblindversuch an 3 000 Studenten in Hamburg im Jahre 1967/68 ergab ebenso deutliche Ergebnisse. Dieses Mal traten während der Berichtszeit im Untersuchungsraum gehäuft Fälle von Influenza auf. Der Gesamtkrankenstand stieg in Hamburg und auch bei den Placebogeimpften um rund 30%, während er bei den echt Geimpften nicht über den normalen Stand hinausging.

Überträgt man nun die Ergebnisse von H.MOEBEST (70), der in der Bundeswehr den Anteil der Erkältungs- und Grippekrankheiten am Gesamtkrankenstand in den Wintermonaten mit durchschnittlich 30% angibt, so findet man, daß die Influenzageimpften von einer Grippe fast vollständig verschont blieben.

Ähnliche Ergebnisse erzielten D.PECHE (73) und D.RICKEN (83) bei Impfungen in Industriebetrieben. Sie erreichten einen Schutz von 20 - 25% in den Grippemonaten der Jahre 1967 - 1969, errechnet aus der Differenz der Gesamtarbeitsunfähigkeit der Geimpften und der Nichtgeimpften. Legt man wiederum zugrunde, daß die Influenza nur

einen Teil der Arbeitsunfähigkeit ausmacht, so erhöht sich der Schutz gegenüber der Influenza um ein Mehrfaches.

Die Darstellung der Bundeswehr von H. MOEBEST (70) zeigt, um wieviel höher gerade die Schutzeffekte zu bewerten sind, die in grippearmen Zeiten durch Schutzimpfungen erzielt werden. In Zeiten mit niedrigen Krankheitszahlen ist der Anteil an Grippe besonders klein. Er steigt in Zeiten mit besonders hohen Krankheitszahlen überproportional zum Gesamtkrankheitsstand. (48)

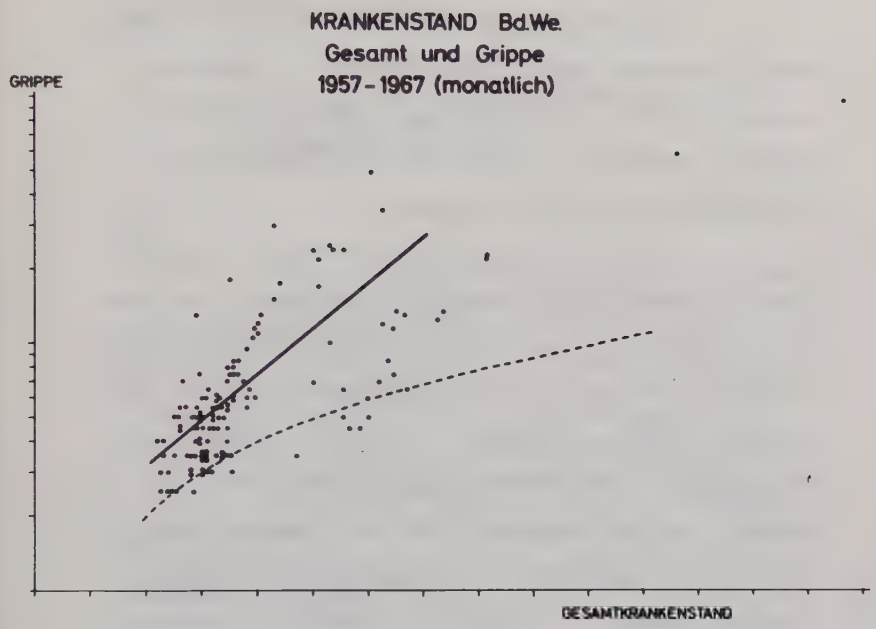
KRANKENSTAND Bd.We.
Gesamt und Grippe
1957 - 1967 (monatlich)
GRIPPE
GESAMTKRANKENSTAND

Abb.3

Die Ergebnisse, die FISCHER 1966 - 1967 fand, sind aus dieser Sicht klarer zu bewerten; ebenso wie die, die PECHÉ und RICKEN 1967 ermittelten, während sie 1968 und 1969 nicht ganz so hohe Erfolge erzielen konnten.

Die vorliegende Arbeit versucht einer häufig gestellten Forderung nachzukommen. Die bisherigen Arbeiten über die Influenza-Schutzimpfung umfaßten größtenteils Untersuchungskollektive von mehreren tausend Personen. Von einer genauen und aussagekräftigen Untersuchung muß aber verlangt werden, daß sie entweder eine vollkommene Gleichheit der Kollektive der Geimpften und der Ungeimpften schafft - siehe K.H.FISCHER (22) im Doppelblindversuch - oder daß die Kollektive eine solche Größe besitzen, die die Unterschiede verwischt.

4. Eigene Untersuchungen

4. 1. Ermittlung des Krankenstandes bei Ungeimpften und Geimpften

Auf Grund einer Fragebogenaktion wurde bei insgesamt 154 Industriebetrieben der BRD, mit insgesamt 159 289 Angehörigen, der Erfolg einer Grippeimpfung mit einem Grippe-Virus-Adsorbat-Impfstoff während einer Influenza-Grippeepidemie 1969/70 festgestellt. In allen Fällen wurde ein Teil der Belegschaft geimpft. In den Fragebogen wurde festgestellt:

1. Sitz des Betriebes
2. Betriebsgröße
3. Zeitpunkt der Impfung
4. Beobachtungszeitraum
5. Zahl der Geimpften
   a) Zahl der davon Erkrankten
   b) durchschnittliche Fehlzeit (Tage/Person)
6. Zahl der Nichtgeimpften
   a) Zahl der davon Erkrankten
   b) durchschnittliche Fehlzeit (Tage/Person)
7. allgemeine Angaben über die Verträglichkeit der Impfung

Die Betriebsgröße, das ist die Anzahl der Betriebsangehörigen, liegt zwischen 14 und 26 264.

Die Impfung erfolgte größtenteils in den Monaten September bis November 1969. Ein Teil der Betriebe impfte schon im Februar 1969. Diese Abweichung wirkte sich aber im Ergebnis nicht aus. Die Befalls- bzw. Schutzraten weisen gegenüber anderen Betrieben keinerlei Besonderheiten auf.

Der Durchimpfungsgrad liegt zwischen 8,07% und 100%.

Der Beobachtungszeitraum fällt mit der Influenza-A_2-Epidemie im Oktober 1969 - März 1970 zusammen.

Die Angaben über den Sitz der Betriebe, die durchschnittliche Fehlzeit der Erkrankten und die Verträglichkeit der Impfung werden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Sie könnten Anlaß zu weiteren Untersuchungen sein, haben aber auf die Ergebnisse dieser Arbeit keinen Einfluß.

4. 2. Methodik der Auswertung

Anhand der folgenden Zusammenfassung der Daten aller 154 Betriebe werden die Untersuchungsmethoden festgelegt (Tab.4 "Zusammenfassung aller Betriebe").

Die Betriebsgröße N entspricht der Anzahl der Beschäftigten, d.h. der Summe der Ungeimpften und der Geimpften.

Der Durchimpfungsgrad D ist gleich der Anzahl der Geimpften im Verhältnis zur Betriebsgröße in %.

$$D = \frac{V(\text{Zahl der Geimpften})}{N} \times 100$$

Der Befall entspricht der Rate der Nichtgeimpfterkrankten in %, da diese Zahl dem tatsächlichen Auftreten der Grippe in dem jeweiligen Betrieb entspricht.

$$\text{Befall} = \text{NV Kr.\%} = \frac{\text{NV Kr(erkrankte Nichtvacc.)}}{\text{NV(Nicht-Vacc.)}} \times 100$$

Weiterhin werden aus den Fragebogen ermittelt:

1. Die Rate der erkrankten Geimpften in %

$$VKr(\text{erkrankte Vacc.})\% = \frac{VKr}{V(\text{Vaccinierte})} \times 100$$

2. Die Schutzrate

$$S = \frac{NVKr\% - VKr\%}{NVKr\%} \times 100 = \left(1 - \frac{VKr\%}{NVKr\%}\right) \times 100,$$

die angibt, wie groß der Schutz der Geimpften gegenüber den Nichtgeimpften auf Grund der Impfung ist.

G	Gruppe
N	Kollektiv gesamt
B	Zahl der Betriebe
V	Vaccinierte
Vkr	erkrankte Vaccinierte
NV	nicht Vaccinierte
NVkr	erkrankte nicht Vaccinierte
D	Durchimpfungsgrad $\left(\frac{V}{N} \times 100 \right)$
S	Schutzrate $\left(\frac{NVkr\ \% - Vkr\ \%}{NVkr\ \%} \right) \times 100$

Tab.4

Zusammenfassung aller Betriebe

N	B	V	Vkr	NV	NVkr	Vkr %	NVkr %	D	S
159 289	154	58 740	9 047	100 549	20 281	15,4	20,2	36,8	24,75

Es stellt sich nun die Frage, ob bestimmte Gesetzmäßigkeiten innerhalb dieser vielen verschiedenen Betriebe zu finden sind, die einen Einfluß auf die Höhe der Schutzrate besitzen.

Die Betriebsgröße ist in allen Betrieben unterschiedlich und könnte sich deshalb auf den Schutz auswirken. Die Zahl der Geimpften kann nur im Vergleich zur Zahl der Ungeimpften gesehen werden, den der Durchimpfungsgrad wiedergibt. Der Vergleich der Geimpfterkrankten zu den Ungeimpfterkrankten ist in der Schutzrate niedergelegt. Da die Rate der Nichtgeimpfterkrankten in Prozent gleichzeitig dem tatsächlichen Auftreten der Grippe im jeweiligen Betrieb entspricht, kann sie ebenfalls einen Einfluß auf den Schutz vor Grippe haben.

Daraus ergibt es sich zu untersuchen, ob die Betriebsgröße, der Durchimpfungsgrad oder die Befallsrate einen Einfluß auf den Schutz durch eine Grippeimpfung haben und welcher Art dieser Einfluß ist.

Für die Auswertung werden die Betriebe unter den jeweiligen Gesichtspunkten geordnet und in möglichst gleich große Gruppen unterteilt.

Um die Unterschiedlichkeit der verschiedenen Betriebe effektiv zu erfassen, ist es nicht möglich, die Unterteilung nach dem größten Betrieb mit 26 264 Mitgliedern vorzunehmen, da sich dann nur 6 Gruppen ergeben. Deshalb wird die Unterteilung entsprechend dem zweitgrößten Betrieb mit 13 428 Mitgliedern vorgenommen, so daß jeweils 11 bzw. 12 Gruppen entstehen.

Aus der Anzahl der Betriebe in jeder Gruppe ist der Durchschnitt der Anzahl der Beschäftigten zu ersehen.

Tab.5 Gliederung nach der Anzahl der Beschäftigten

G	N	B	V	Vkr	NV	NVkr	Vkr %	NVkr %	D	S
1	13 468	67	6 573	1 162	6 895	1 589	17,68	23,o5	48,8o	23,3o
2	12 975	24	5 949	919	7 o26	1 954	15,45	27,81	45,85	44,44
3	13 632	17	5 5o3	795	8 129	1 511	14,45	18,59	4o,37	22,27
4	12 955	12	5 644	979	7 311	1 953	17,35	26,71	43,57	35,o4
5	13 344	1o	4 7o7	1 o95	8 637	2 141	23,26	24,79	35,27	6,17
6	13 284	8	4 o54	78o	9 23o	2 411	19,24	26,12	3o,52	26,34
7	12 11o	6	4 167	717	7 943	1 9o3	17,21	23,96	34,41	28,17
8	13 129	5	4 523	725	8 6o6	1 721	16,o3	2o,oo	34,45	19,85
9	14 7oo	3	6 1o1	684	8 599	1 178	11,21	13,7o	41,5o	18,18
1o	13 428	1	3 989	218	9 439	74o	5,47	7,84	29,71	3o,23
11	26 264	1	7 53o	973	18 734	3 18o	12,92	16,97	28,67	23,87

Tab.6

Gliederung nach Durchimpfungsgrad

G	N	B	V	Vkr	NV	NVkr	Vkr %	NVkr %	D	S
1	13 134	11	1 965	343	11 169	2 532	17,46	22,67	14,96	22,98
2	13 436	11	3 226	499	1o 21o	2 169	15,47	21,24	24,o1	27,17
3	1o 222	1o	2 849	428	7 373	1 5o4	15,o2	2o,4o	27,87	26,37
4	26 264	1	7 53o	973	18 734	3 18o	12,92	16,97	28,67	23,87
5	13 428	1	3 989	218	9 439	74o	5,47	7,84	29,71	3o,23
6	13 564	11	4 234	494	9 33o	1 831	11,67	19,62	31,22	4o,52
7	14 327	21	5 284	972	9 o43	2 242	18,4o	24,79	36,88	25,78
8	13 616	2o	6 o3o	1 1o3	7 586	1 781	18,29	23,48	44,29	22,1o
9	13 843	18	6 933	1 175	6 91o	1 499	16,95	21,69	5o,o8	21,85
1o	13 668	15	7 692	1 343	5 976	1 444	17,46	24,16	56,28	27,73
11	13 787	35	9 oo8	1 499	4 779	1 359	16,64	28,44	65,34	41,49

Tab.7

Gliederung nach Befall

G	N	B	V	Vkr	NV	NVkr	Vkr %	NVkr %	D	S
1	4 248	1o	1 985	96	2 263	115	4,84	5,o8	46,73	4,72
2	13 428	1	3 989	218	9 439	74o	5,47	7,84	29,71	3o,23
3	13 287	11	4 473	3o5	8 814	853	6,82	9,68	33,66	29,55
4	13 631	21	5 297	552	8 334	1 o65	1o,42	12,78	38,86	18,47
5	26 264	1	7 53o	973	18 734	3 18o	12,92	16,97	28,67	23,87
6	12 9o6	13	3 84o	53o	9 o66	1 559	13,8o	17,2o	29,75	19,77
7	13 319	16	4 93o	754	8 389	1 699	15,29	2o,25	37,o1	24,49
8	13 253	7	6 456	1 16o	6 797	1 556	17,97	22,89	48,71	21,49
9	13 232	21	5 781	1 o12	7 451	1 879	17,51	25,22	43,69	3o,57
1o	13 o84	1o	4 557	1 oo6	8 527	2 435	22,o8	28,56	34,83	22,69
11	13 331	28	5 9o6	1 361	7 425	2 582	23,o4	34,77	44,3o	33,74
12	9 3o6	15	3 996	1 o8o	5 31o	2 618	27,o3	49,3o	42,94	45,17

4. 3. Ergebnisse

Die Gliederung nach der Anzahl der Beschäftigten ergibt keinen Hinweis darauf, daß die Betriebsgröße einen Einfluß auf den Schutz durch eine Grippeimpfung hat.

Der Korrelationskoeffizient (r) von B (Zahl der Betriebe) zu S (Schutzrate) ergibt keine Übereinstimmung.

$$r = -0{,}1321$$

Die Gliederung nach dem Durchimpfungsgrad ergibt einen Korrelationskoeffizienten D zu S

$$r = 0{,}3245$$

Das zeigt nur eine geringe Beziehung des Durchimpfungsgrades auf den Schutz durch eine Grippeimpfung.

Bei der Gliederung nach Befall ergibt

sich für NVKr% zu S ein Korrelationskoeffizient von

$$r = 0{,}7192$$

Demnach besteht eine positive Beziehung zwischen Befall und Schutz. Je größer der Befall ist, desto größer ist auch der Schutz. Mit anderen Worten, bei einem höheren Befall zeigt sich ein stärkerer Schutz.

5. 1. Besprechung der Ergebnisse

Die Untersuchung des Einflusses der Betriebsgröße auf den Schutz durch eine Grippeimpfung wurde auf Grund der Annahme durchgeführt, daß in einem großen Betrieb prozentual mehr infizierte Personen auf engerem Raum und eventuell unter ungünstigeren Bedingungen zusammenarbeiten, als in kleineren Betrieben, und deshalb dort die Schutzwirkung einer Impfung geringer ist. Diese Annahme konnte durch die Untersuchung nicht erhärtet werden.

Ebenso war anzunehmen, daß bei einem höheren Durchimpfungsgrad eine geringere innerbetriebliche Ausbreitung des Influenzavirus gegeben ist, so daß die Schutzrate mit dem Durchimpfungsgrad steigt. Auch diese These ist auf Grund der vorliegenden Untersuchungen nicht zu bestätigen.

Die dritte Aufstellung zeigt eine Beziehung zwischen Befall und Schutz, bzw. zwischen dem Befall der Nichtgeimpften und der Geimpften in der Art, daß bei größerem Befall ein größerer Schutz erzielt wird. Das heißt, je schwerer und weitreichender eine Grippeepidemie ist, desto we-

niger Geimpfte erkranken prozentual gegenüber den Nichtgeimpften.

Die folgende Darstellung verdeutlicht diesen Zusammenhang.

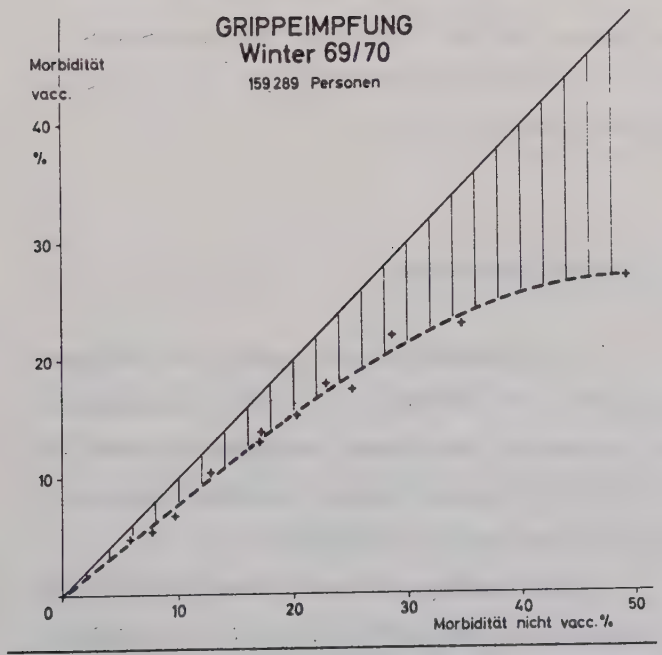

Abb.4

Auf der Koordinate ist der Befall der erkrankten Geimpften in Prozent dargestellt und auf der Abszisse der Befall der erkrankten Nichtgeimpften in %. Erkranken in beiden Gruppen gleich viel Menschen, ergibt sich die dargestellte Winkelhalbierende. Die gestrichelte Kurve gibt das tatsächliche Verhältnis der beiden Gruppen zueinander an. Der Unterschied zwischen der Winkelhalbierenden und der Kurve gibt den erzielten Schutz an (schraffiertes Feld), der mit steigendem Befall größer wird.

5. 2. Schlußfolgerungen

Die Untersuchungen lassen eine Grippeprophylaxe durch Impfung als geraten erscheinen, da sie gerade in dem Moment besonders wirksam ist, wenn schwere Grippeepidemien auftreten und der Befall der Bevölkerung sehr hoch ist.

Die Impfung wird sich dann positiv auf die Morbiditäts- und Mortalitätsraten auswirken, wenn die besonders gefährdeten Personen (Krankheit, Alter, Schlüsselberufe) geimpft werden, und sie wird auch als ökonomischer Faktor Bedeutung

erlangen, indem in den Jahreszeiten, in denen sonst in allen Betrieben die meisten Arbeitsausfälle zu verzeichnen sind, bei gezielter Durchimpfung der Krankenstand sinken wird.

6. Zusammenfassung

Der seuchenartige Charakter von Influenza-A-Epidemien wird auf Grund der epidemischen und pandemischen Ausbreitung und auf Grund der Häufigkeit ihres Auftretens herausgestellt. Ihre Morbiditätszahlen liegen ebenso wie die Mortalitätszahlen in Epidemiezeiten, d.h. durchschnittlich alle zwei Jahre in den Wintermonaten, sehr hoch. Ein Vergleich mit Statistiken aus den USA zeigt, daß die hohen Übersterblichkeitsraten in A-Epidemie-Zeiten in beiden Ländern gleichsinnig verlaufen. Die hohen Ausfallsraten an Arbeitskräften und die dadurch bedingten hohen wirtschaftlichen Verluste lassen die Influenza als wichtigen ökonomischen Faktor erscheinen.

Da wirksame therapeutische Möglichkeiten bisher nicht bekannt sind, muß sich die Influenza-Bekämpfung auf prophylaktische Maßnahmen stützen. Dabei wird die bisher größte Prophylaxe mit der Impfung mit inaktivierten z.Zt. vorkommenden Influenza-Viren erreicht und von der WHO empfohlen.

Die Prüfung der Literatur über die Beurteilung der Wirksamkeit der Influenza-Schutzimpfungen (A-Virus) in historischer Reihenfolge

seit der Entdeckung des Virus bis 1970 zeigt, daß nach anfänglichen Mißerfolgen seit 1950 überwiegend positive Darstellungen über Influenza-Schutzimpfungen veröffentlicht wurden trotz mehrfachen Antigenitätswechsels des A-Virus.

Um eine genaue und aussagekräftige Untersuchung anzustellen, wurde dieser Arbeit ein Untersuchungskollektiv von 154 Industriebetrieben der BRD mit insgesamt 159 289 Angehörigen zugrunde gelegt, die zur Zeit der Influenza-A_2-Epidemie im Oktober 1969 - März 1970 zum Teil schutzgeimpft waren. Für das Gesamtkollektiv ergab sich ein Durchimpfungsgrad von 36,8 Prozent und eine Schutzrate von 24,75 Prozent. Es wird untersucht, ob bestimmte Gesetzmäßigkeiten innerhalb dieser vielen verschiedenen Betriebe zu finden sind, die einen Einfluß auf die Höhe des Schutzes durch die Impfung vor einer Grippe besitzen.

Drei Größen werden auf ihren Einfluß auf die Schutzrate hin geprüft:

1. Die Anzahl der Beschäftigten jedes Betriebs = Betriebsgröße
2. Die Zahl der Geimpften im Verhältnis zur Betriebsgröße = Durchimpfungsgrad
3. Die Rate der Nichtgeimpften in Prozent, die dem

tatsächlichen Auftreten der Grippe im jeweiligen Betrieb entspricht = Befall.

Für die Betriebsgröße und den Durchimpfungsgrad ist kein Einfluß auf die Schutzrate festzustellen.

Der Befall aber zeigt einen sehr starken Einfluß auf die Schutzrate in der Art, daß bei größerem Befall ein größerer Schutz erzielt wird. Das heißt, je schwerer und weitreichender eine Grippeepidemie ist, desto weniger Geimpfte erkranken prozentual gegenüber den Nichtgeimpften.

Literaturverzeichnis

1. Anders,W. u.a.: (1950) in (39)
2. Anders,W.: (1969) in (36)
3. Andrewes,C.H.: Brit.Med.J. 2 (1937) 513
4. Bell,J.A. u.a.: (1957) in (39)
5. Bernstein,A. u.a.: Schweiz.Med.Wschr.28(1952)717
6. Bock,E.: (1969) in (36)
7. Bock,E.: Arb.Med.Soz.Med.Hyg.9 (1969) 243
8. Bösel: (1967) in (36)
9. Brown,J.W. u.a.: (1941) in (39)
10. Commission on Influenza: J.Amer.Med.Assoc.124 (1944) 982
11. Dalldorf,G. u.a.: (1941) in (39)
12. Davenport,F.M. u.a.: J.Exper.Med. 104(1956) 85
13. Davenport,F.M. u.a.: (1958) in (51)
14. Davenport,F.M. u.a.: (1964a) in (37)
15. Drescher,J.: Der Internist 2 (1966) 71
16. Drescher,J.: (1969) in (36)
17. Eaton,M.D. u.a.: Amer.J.Hyg. 42 (1945) 28
18. Ehrengut,W.: Impft-Fibel (1964)
19) Ehrengut,W.: Impf-Fibel (1966)
20. Emminger,G.u.H.Kaiser: Münch.Med.Wschr.7 (1970) 265
21. Faadeva,L.L. u.a.: (1953) in (39)
22. Fischer,K.H.: Zbl.f.Arb.Med.u.-Schutz 12 (1969) 361

23. Fischer,K.H.: (1969) in (36)

24. Fortuin,G.J. u.a.: Brit.Med.J. (1962) 1042

25. Fowle,L.P. u.a.: (1947) in (39)

26. Francis,T. u.a.: Amer.J.Hyg. 42 (1945) 1

27. Francis,T. u.a.: Amer.J.Publ.Hlth.37 (1947) 1013

28. Francis,T. u.a.: (1955) in (51)

29. Francis,T. u.a.: dto.

30. Francis,T. u.a.: dto.

31. Germer,W.D.: Viruskrankheiten des Menschen (1954)

32. Germer,W.D.: (1965) in (51)

33. Germer,W.D.: Therapiewoche 10 (1969) 481

34. Gerth,H.J.: Med.Welt 17 (1966) 14,96

35. Grassl,E.: (1966) in (37)

36. Grippeschutz und Grippeschutzimpfung, Ergebnisse des 1.Frankf.Podiumgespr. 25.9.1969

37. Grumbach,A.u.W.Kikuth: Die Infekt.Krankh.d. Menschen u. ihre Erreger Bd.II (1969)

38. Gummersbach,H.: Med.Welt (1964) 332

39. Haagen,E.: Viruskrankh.d.Menschen Bd.I (1964)

40. Haas,R.u.O.Vivell: Virus-u.Rickettsieninfekt. d.Menschen (1965)

41. Haapanen,E. u.a.: (1953) in (97)

42. Hale,W.M. u.a.: Amer.J.Hyg. 42 (1945) 21

43. Hawkins,J.F. u.a.: Brit.Med.J. 5003 (1956) 1200

44. Heller,L. u.a.: (1959) in (37)

45. Henneberg,G.: Zbl.Bakt. 177 (1960) 517

46. Hennessen,W. u.G.Schmidt: Zbl.f.Arb.Med.u. -Schutz 9 (1966) 271

47. Hennessen,W.: (1965) in (40)

48. Hennessen,W.: (1969) in (36)

49. Hennessen,W.: mündl.Mitteilung (1970)

50. Hennessy,A.V. u.a.: (1953) in (39)

51. Herrlich,A.: Handb.d.Schutzimpf. (1965) 590

52. Hertzberger,E.: T.soc.Geneesk. 42 (1964) 849

53. Hillemann,M.R.: Bulletin Wld.Hlth.Org. 41 (1969) 623

54. Hirst,G.K. u.a.: J.Ex.Med. 80 (1944) 265

55. Hirst,G.K. u.a.: (1945) in (39)

56. Hirst,G.K.: Amer.J.Hyg. 45 (1947) 94

57. Höpken,W.: (1969) in (36)

58. Höpken,W. u.a.: Gesundheitswesen u.Desinf. 3 (1970) 33

59. Horsfall,F.L. u.a.: J.Exp.Med. 73 (1941) 327

60. Howells,C.H.L. u.a.: Lancet (1961) 1428

61. Kirchenreuther,F.: Zbl.Arb.Med. 15 (1965) 244

62. Loosli,C.G. u.a.: J.Lab.Klin.Med. 33 (1948) 789

63. Magill,T.P. u.a.: Amer.J.Hyg. 42 (1945) 94

64. Manz,A.: Zbl.Arb.Med. 4 (1954) 140

65. Meier,E.: Ärztl.Wschr. 24 (1956) 251

66. Meikeljohn,G. u.a.: (1952a) in (39)

67. Meikeljohn,G. u.a.: Amer.J.Hyg. 59 (1954) 241

68. Meikeljohn,G.N.: Amer.J.Med.Assoc. 179 (1962) 594

69. Moebest,H.: (1969) in (36)

70. Moebest,H. u.a.: Münch.Med.Wschr. 15 (1969)870

71. Mogabgab,W.J. u.a.: Jama. 9 (1970) 1672

72. Monto,A.S. u.a.: Amer.J.of epidem. 1 (1966) 101

73. Peché,D.: (1969) in (36)

74. Peché,D. u.a.: Arbeitsmed.Sozialmed.Arbeitshyg. 9 (1969) 236

75. Petry,H.: Münch.Med.Wschr. 16 (1968) 1033

76. Petry,H.: Arbeitsmed.Sozialmed.Arbeitshyg. 9 (1969) 250

77. Pohle,H.D.: (1969) in (36)

78. Potel,J.: Med.Klin. 61 (1966) 87

79. Raavenswaay,van,A.V.: (1948) in (39)

80. Rickard,E.R. u.a.: Amer.J.Hyg. 42 (1945) 12

81. Ricken,D.: Deut.Med.Wschr. 7 (1965) 300

82. Ricken,D. u.a.: Med.Klin. 61 (1966) 92

83. Ricken,D.: (1969) in (36)

84. Rooyen,van, and Rhodes: Virus diseases of man (1948)

85. Saenz,A.C. u.a.: Pupl.Hlth. 11 (1969) 91

86. Salk,J.E. u.a.: (1945) in (51)

87. Salk,J.E. u.a.: J.Clin.Invest. 24 (1945) 547

88. Salk,J.E. u.a.: Amer.J.publ.Hlth. 41 (1959) 669

89. Sato,S.: Zbl.Bakt. 179 (1961) 529

90. Sartwell,P.E. u.a.: (1948) in (39)

91. Schwarz,H.G.: Arbeitsmed.Sozialmed.Arbeitshyg. 9 (1969) 231

92. Siegel,M.: (1942) in (39)

93. Sigel,M.M. u.a.: (1948) in (39)

94. Smadel,J.E.: Bull.US.-Army Med.Dep. 7 (1947) 795

95. Smadel,J.E.: Publ.Hlth.Rep.(Wash.) (1958)

96. Smith,W. u.a.: (1938) in (39)

97. Spiess,H.: Schutzimpfungen (1958) und (1966)

98. Steinbach,H.W.: Zbl.Arbeitsmed. 8 (1970) 229

99. Stokes,J. u.a.: J.Amer.Med.Assoc. 120 (1942) 16

100. Stuart-Harris,D.H. u.a.: (1939) in (51)

101. Stuart-Harris,C.H.: (1957) in (51)

102. Stuart-Harris,C.H. u.a.: Lancet 1 (1940) 205

103. Stuart-Harris,C.H.: (1957) in (51)

104. Stuart-Harris,C.H.: dto.

105. Stuart-Harris,C.H.: Pracitioner 193 (1964) 740

106. Studynka,G. u.a.: Zbl.Bakt. 1-2 (1968) 144

107. Taylor,R.M. u.a.: (1940) in (39)

108. Verlinde,J.D. u.a.: (1954) in (39)

109. Willers,H. u.a.: Münch.Med.Wschr. 15 (1969) 878

110. Witt,G. u.a.: Arbeitsmed.Sozialmed.Arbeitshyg. 11 (1969) 298

111. Wohlrab,R.: (1969) in (36)

112. Wolf,H.J.: Einführung i.d.Innere Medizin (1967) 516

Herrn Professor Dr. Hennessen danke ich für die Themenstellung, die Überlassung des Arbeitsmaterials und die stets gewährte Unterstützung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit.

Lebenslauf

Am 1. März 1947 wurde ich in Bramsche geboren.
Ostern 1953 wurde ich in Bramsche eingeschult und bestand im Herbst 1966 am Ratsgymnasium in Osnabrück das Abitur. Im WS 1966/67 begann ich in Marburg mit dem Studium der Zahnheilkunde.
Nach dem 2. Semester im SS 1967 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab und nach dem 5. Semester im Winter 1968/69 die zahnärztliche Vorprüfung. Mein Studium beendete ich im WS 1971/72 am 26. 11. 1971 mit dem Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren
und Damen Professoren und Dozenten in Marburg:

Amon, Dimroth, Haan, Hausmann, Hennis, Hering,
Heuser, Hort, Hupe, Janke, Karlson, Korb,
Kühnel, Mahr, Mann, Meyer-Berkenrath, Niemeyer,
Nöth, Pantke, Petry, Pfütz, Riecken, Rohen,
Rosemann, Salfeld, Schiff, Schmid, Schmidt,
Schnell, Seidel, Siegert, Vogt, Walcher, Witzel,
Zilliken.